



家族性ステロイド感受性ネフローゼ症候群の原因遺伝子検索および疾患原因遺伝子ITSN2の機能解析に関する研究

著者	工藤 宏紀
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	11301甲第16815号
URL	http://hdl.handle.net/10097/00096817

学 位 論 文 要 約

博士論文題目 家族性ステロイド感受性ネフローゼ症候群の原因遺伝子検索および疾患原因遺伝子
ITSN2 の機能解析に関する研究

東北大学大学院医学系研究科 医科学 専攻

発生・発達医学 講座 小児病態学 分野

学籍番号 B2MD5040 氏名 工藤 宏紀

ステロイド感受性ネフローゼ症候群は小児に最も多い原発性糸球体疾患の一つである。一部に家系内発症を認めることからその発症に遺伝的要因の関与が考えられているが、いまだ不明な点が多い。近年、全エクソン解析をはじめとする次世代シーケンス技術の発展により、従来困難であった小規模家系の解析から原因遺伝子が同定されている。しかし、家族性ステロイド感受性ネフローゼ症候群を対象とした遺伝学的解析の報告は乏しい。

本研究では、常染色体劣性遺伝形式が疑われる家族性ステロイド感受性ネフローゼ症候群 8 家系を対象に、全エクソンシーケンスによる原因遺伝子検索を行った。解析の結果、8 家系中 2 家系から単一原因候補遺伝子を同定した。

私は原因候補遺伝子の一つである *ITSN2* に着目した。*ITSN2* がコードするインターセクチン 2 (Intersectin2 : ITSN2) は CDC42 の活性化因子 (GEF) として機能する。CDC42 はアクチン細胞骨格形成を介して糸球体上皮細胞の機能を維持する。

まず、COS-7 細胞に *ITSN2* を強制発現させ、家系から同定された変異が *ITSN2* の機能に与える影響を検討した。変異 *ITSN2* は野生型 *ITSN2* と比較して、COS-7 細胞において活性型 CDC42 を有意に減少させ、フィロポディア形成も有意に抑制させた。さらに、*ITSN2 long* アイソフォームノックアウトマウスを作製し、リポ多糖投与による一過性蛋白尿モデルを用いた表現型解析を行った。野生型マウスではリポ多糖投与後 24 時間をピークとする一過性アルブミン尿と一過性足突起消失を認めた。一方、ノックアウトマウスではアルブミン尿のピークを投与後 36 時間に認め、野生型と比較して 12 時間、36 時間での尿中アルブミン値が有意に高値を示した。また、投与後 48 時間の時点で、野生型マウスの足突起構造は回復したが、ノックアウトマウスでは足突起消失が遷延した。なお、ステロイド感受性ネフローゼ症候群孤発例 153 例を対象に *ITSN2* の変異を検索したが、病的変異は同定されなかった。

本研究により、*ITSN2* 変異が活性型 CDC42 を有意に減少させるとともに、*Itsn2* ノックアウトマウスにおいて LPS 誘導一過性蛋白尿が遷延することが明らかとなった。したがって *ITSN2* はステロイド感受性ネフローゼ症候群の新規原因遺伝子と考えられる。